

РОЛЬ ТРИГГЕРНОГО РЕЦЕПТОРА, ЭКСПРЕССИРУЕМОГО НА МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТКАХ, В АКТИВАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев, А. В. Понасенко

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells in the Activation of Innate Immunity

V. G. Matveyeva, A. S. Golovkin, E. V. Grigoryev, A. V. Ponasenko

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Ключевую роль в запуске системного воспалительного ответа (СВО) играет врожденная иммунная система. Рецептор TREM-1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках), расположенный на нейтрофилах и моноцитах, участвует в системном воспалительном ответе, регулируя эффекторные механизмы врожденного иммунитета. Патогенетическим звеном гиперергической фазы острого системного воспаления является гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Одновременная активация Toll-like рецепторов (TLRs) и TREM-1 многократно усиливает продукцию цитокинов. Это носит компенсаторно-приспособительный характер, однако при чрезмерной выработке приводит к повреждению органов и тканей. **Ключевые слова:** TREM-1, TLR, цитокины, воспаление.

The innate immune system plays a key role in triggering a systemic inflammatory response (SIR). The triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1), which is located on neutrophils and monocytes, is involved in SIR, by regulating the effector mechanisms of innate immunity. Hyperproduction of proinflammatory cytokines is a pathogenetic component of the hyperergic phase of acute systemic inflammation. The simultaneous activation of Toll-like receptors and TREM-1 increases the production of cytokines manifold. This is compensatory and adaptive, however, resulting in damage to organs and tissues during excessive production of cytokines. **Key words:** triggering receptor expressed on myeloid cells, Toll-like receptors, cytokines, inflammation.

Список условных обозначений и сокращений.

AKT — протеинкиназа B (Activation of Akt/protein kinase B).
AP-1 — активирующий протеин-1 (Activator protein-1).
CD — кластер дифференцировки (Cluster of differentiation).
DAMPs — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage associated molecular patterns).
DAP12 — ДНК-активирующий белок молекулярной массой 12 кДа (DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons).
GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колонестимулирующий фактор (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor).
HMGB-1 — высокомолекулярный белок группы B-1 (High-mobility group protein B-1).
ICAM — молекула межклеточной адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule).
IFN β — интерферон β (Interferon β).
IL — интерлейкин (Interleukin).
IRAK-4 — IL-1 рецептор-ассоциированная киназа (IL-1R-associated kinases-4).
IRF3 — регулирующий интерферон фактор-3 (Interferon regulatory factor 3).
ITAM — активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина (immunoreceptor tyrosine-based activation motif).
LPS — липополисахариды (Lipopolysaccharide).

MyD88 — белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (Myeloid differentiation primary response protein 88).
NFkB — ядерный фактор kappa-B (Nuclear factor kB).
PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular pattern).
PGE2 — простагландин-E2.
PI3K — Фосфатидилинозит-3-киназа (phosphoinositide-3 kinase).
PLC- γ — фосфолипаза C- γ .
PRR — паттерн-распознающие рецепторы.
RIP1 — взаимодействующий с рецептором белок 1 (Receptor-interacting protein 1).
TIR- домен — Toll-IL1 рецепторный домен (toll-interleukin 1 receptor).
TLR — Toll-like рецептор (Toll-like receptor).
TNF α — фактор некроза опухоли α (Tumor necrosis factor-alpha).
TRAF6 — ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли фактор-6 (TNF-receptor-associated factor 6).
TREM-1 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1).
TRIF — TIR-доменсодержащий адаптор, индуцирующий IFN- γ (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- γ).
MAMPs — микробно-ассоциированные молекулярные паттерны (microbial-associated molecular patterns).
MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы (Mitogen-activated protein kinase).
МНС II класса — главный комплекс гистосовместимости II класса (Major Histocompatibility Complex II).
Th1- Т-хелпер 1.
ЦОГ — циклооксигеназа.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Головкин Алексей Сергеевич
E-mail: golovkin_a@mail.ru

Список терминов.

Лиганд — обозначение для субстанций, связывающихся с рецепторами и другими молекулами с определенной степенью специфичности.

Триггерный — запускающий, пусковой.

Домен — область, зона.

Паттерны — образы.

Хемокины — семейство небольших цитокинов, способных вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток.

Экспрессия рецептора на поверхности клетки (в данном обзоре) — появление рецептора на поверхности клетки [18].

Экспрессия гена — процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт (РНК или белок).

В течение последнего десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических изменений в организме при критических состояниях. Определено ведущее значение иммунологических нарушений в формировании системной воспалительной реакции (СВР). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов — важная патогенетическая составляющая гиперергической фазы острого системного воспаления. В этом ключевую роль играет врожденная иммунная система [1–3].

Самые ранние и быстрые защитные механизмы обеспечиваются врожденным иммунитетом, так как его факторы предсуществуют или индуцируются вскоре (минуты, часы) после воздействия патогена.

Система врожденного иммунитета осуществляет распознавание высококонсервативных чужеродных структур, называемых PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы) через специфические, наследственно закодированные рецепторы PRRs (паттерн-распознающие рецепторы).

Среди сигнальных PRRs центральное место занимают чрезвычайно чувствительные Toll-like рецепторы (TLR), которые управляют целым рядом эффекторных функций (хемотаксис, фагоцитоз, респираторный взрыв, дегрануляция нейтрофилов, синтез эффекторных и регуляторных молекул), а также регулируют адаптивный иммунный ответ.

Среди PAMPs предлагается выделять микробно-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs) и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs) [4, 5].

MAMPs — широко распространенные и относительно неизменные микробные структуры, обладающие надежными для иммунного распознавания признаками. Такими структурами являются липиды, протеины, полисахариды (LPS) и нуклеиновые кислоты.

Поврежденная ткань может генерировать внутренние DAMPs [5], такие как белки теплового шока, белок S100, высвобожденная РНК, кристаллы мочевой кислоты, HMGB-1 (высокомобильный белок группы B1), продукты перекисного окисления липидов [4], митохондриальные формил-пептиды [6] и т. д.

TLRs способны обнаруживать оба вида паттернов. Имеется специфичность TLRs и их лигандов. Например, лигандами для TLR4 являются липополисахариды (LPS), кроме того, эти рецепторы могут быть активированы кристаллами мочевой кислоты [7], HMGB-1 [8, 9], кальций связывающим протеином A8 [10], сывороточным амилоидом A [11, 12].

Для проведения внутриклеточного сигнала TLRs образуют гомодимерные или гетеродимерные комплексы с другими TLRs. Цитоплазматический участок Toll-рецептора содержит TIR-домен (Toll-IL1 рецепторный домен), который осуществляет

взаимодействие с соответствующим адаптером. По участию адаптера в проведении сигнала выделяют два пути: MyD88-зависимый и TRIF-зависимый путь [13] (рис. 1).

Схема сигнальных путей TLRs.

MyD88-зависимый путь. MyD88-зависимый является универсальным для всех TLR, за исключением TLR3. Активный Toll-рецептор через TIR-домен связывается с адаптерным белком MyD88 (белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа), который является своеобразным «мостиком» между TLR и первой сигнальной киназой IRAK-4 (IL-1 рецептор-ассоциированная киназа-4) [14]. В результате происходит стимуляция белков IRAKs, что через каскад событий приводит к активации транскрипционных факторов (NFκB (ядерный фактор каппа В), AP-1 (активирующий белок-1) [13, 14].

TRIF-зависимый путь (MyD88-независимый путь). Этот путь используют только TLR3 и TLR4 рецепторы. Стимулированные TLRs связываются и активируют TRIF (TIR-домен-содержащий адаптор, индуцирующий IFN-γ), запуская три различных сигнальных каскада. Взаимодействие TRIF с TRAF активирует транскрипционный фактор IRF3 (интерферон регулирующий фактор-3), который преимущественно индуцирует экспрессию IFN β (интерферон β). Другой каскад связан с белком RIP1 (взаимодействующий с рецептором белок 1), в результате чего активируется NFκB. Третий сигнальный путь индуцирует апоптоз [14].

Общим конечным итогом активации любого пути является высвобождение фактора транскрипции NF-κB, его миграция в ядро клетки и стимуляция транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL) 1β, IL6, IL12, IL18, IL23, фактор некроза опухоли α (TNFα), хемокины, и другие компоненты врожденного иммунитета.

Цитокины оказывают не только локальное действие, характеризующееся активацией комплекса сосудистых и тканевых изменений в зоне воспаления, но, всасываясь в системный кровоток, вызывают развитие системных реакций [15]. Системная воспалительная реакция носит, с одной стороны, компенсаторно-приспособительный характер, с другой стороны, при чрезмерной выраженности этих процессов развивается комплекс реакций повреждения и дезадаптации.

TREM-1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках), недавно идентифицированный рецеп-

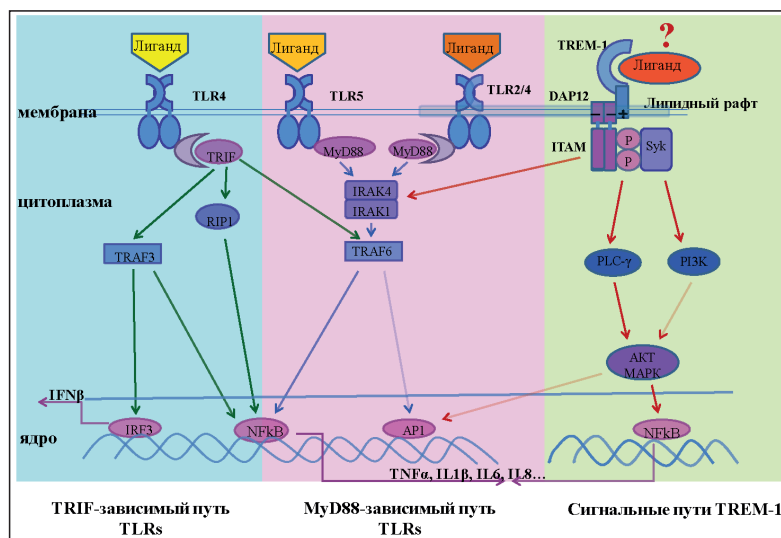


Рис. 1. Схема основных сигнальных путей TLRs и TREM-1.

(Схема на основе рисунка Хаитова Р. М. с изменениями и дополнениями). Зеленые стрелки — TRIF-зависимый путь сигнального пути TLRs. Синие стрелки — MyD88-зависимый сигнальный путь TLRs. Красные стрелки — сигнальные пути TREM-1.

тор на нейтрофилах и моноцитах, является важным активирующим регулятором в системе врожденного иммунитета и индукции адаптивного иммунного ответа.

TREM-1 не содержит цитоплазматического домена, поэтому для передачи сигнала ему необходим трансмембранный адаптер [16]. После активации TREM-1 его положительно заряженная трансмембранная часть формирует комплекс с отрицательно заряженным трансмембранным адаптерным протеином DAP12 (рис. 1). В составе DAP12 находится активирующий мотив ITAM (активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина), который позволяет тирозиновым протеинкиназам фосфорилировать тирозиновые остатки в DAP-12/ITAM [10], запуская фосфоинозитол-3-киназу (PI3K), фосфолипазу C-γ (PLC-γ), каскад активирующих протеинкиназ (АКТ, MAPK). Это, в конечном итоге, приводит к перестройке цитоскелета, клеточной активации, экспрессии костимуляторных молекул (CD40, CD 86), молекул межклеточной адгезии ICAM [17, 18].

Участие TREM-1 в регуляции врожденного и индукции адаптивного иммунного ответа.

Поиски естественного лиганда TREM-1 пока не увенчались успехом. Однако доказано его присутствие в сыворотке крови некоторых пациентов с сепсисом [19].

Имеется связь TREM-1 с ранним инфекционным и системным воспалительным ответом [20]. Экспрессия мембранной и растворимой формы TREM-1 (sTREM-1) повышается во время воспаления, вызванного бактериями, вирусами и грибами [21] и значительно возрастает при сепсисе и септическом шоке [20]. Повышение экспрессии TREM-1 на моноцитах и нейтрофилах происходит при связывании TLRs с лигандами и может регулироваться цитокинами [21, 22, 26].

Растворимая форма sTREM-1 высвобождается с поверхности клеток путем шеддинга (слущивания) мембранной формы матриксными металлопротеиназами и может быть количественно определена в биологических жидкостях [23]. Поэтому вначале повышается экспрессия мембранной формы TREM-1 на поверхности клеток и вслед за этим происходит увеличение растворимой. sTREM-1 является естественным рецептором-ловушкой, который может ингибировать активацию TREM-1 через конкуренцию за естественный лиганд. В эксперименте *in vitro* показано, что синтетический sTREM-1 ингибирует LPS-индуцированную продукцию цитокинов моноцитами [24].

Активация TREM-1 вызывает сильную и немедленную стимуляцию всех эффекторных механизмов. Связывание TREM-1 на моноцитах и нейтрофилах анти-TREM-1 антителами или активация лигандами TLRs стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, ингибирует анти-воспалительный цитокин IL-10, вызывает умеренную стимуляцию фагоцитоза, а также выраженную дегрануляцию, респираторный взрыв нейтрофилов [25, 26]. Повышение продукции TNFα и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колонестимулирующий фактор) указывает на участие этого рецептора в ранней фазе воспалительного ответа.

Связывание TREM-1 с лигандом индуцирует не только продукцию цитокинов, но и регулирует экспрессию различных поверхностных молекул, включая костимуляторные (CD40, CD86), молекулы межклеточной адгезии и селектины [18]. Активация костимуляторных молекул CD40 приводит к продукции провоспалительных цитокинов макрофагами. Молекулы межклеточной адгезии облегчают привлечение нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, в то время как интегрины способствуют их проникновению в ткань.

Лигирование TREM-1 на моноцитах вызывает их дифференцировку в дендритные клетки с высокой экспрессией CD86 и MHC II класса (главный комплекс гистосовместимости II типа). Они обладают повышенной способностью стимулировать пролиферацию Т-хелперов-1 и продукцию ими IFNγ [26]. Таким образом, TREM-1 участвует в индукции адаптивного иммунного ответа.

Присутствие TLR является необходимым условием для экспрессии TREM-1 при активации клеток лигандами TLR. Вначале происходит связывание TLR с лигандом с последую-

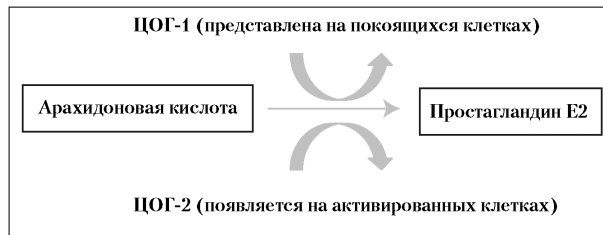


Рис. 2. Схема синтеза простагландинов.

щей активацией сигнальных путей, приводящих к экспрессии TREM-1 [27]. Сигнальные пути, запускающие экспрессию TREM-1, зависят от вида стимула и природы поверхностного рецептора, через который идет этот стимул. Например, LPS индуцирует экспрессию TREM-1 TRIF-зависимым сигнальным путем, а индукция TREM-1 липидной кислотой происходит при участии адаптера MyD88 [27].

Один из механизмов экспрессии TREM-1, индуцированной LPS на моноцитах и макрофагах, связан с эндогенным простагландином-E2 (ePGE2). Активирующий эффект ePGE2 возникает в поздней фазе стимуляции (более 2 часов) [28].

Простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ) (рис. 2) [29]. ЦОГ-1 конститутивно представлена на покоящихся клетках. При эндотоксемии и сепсисе лиганды TLR индуцируют экспрессию ЦОГ-2, значительно повышая синтез простагландинов [30, 31], что, в свою очередь, стимулирует экспрессию TREM-1.

Амплификация воспалительного ответа при совместной стимуляции TREM-1 и TLR.

Важной особенностью TREM-1 является его способность амплифицировать инициированный TLRs воспалительный ответ гранулоцитов и моноцитов [32, 33]. Наиболее изученным является синергизм с TLR4. Активация TREM-1 на моноцитах анти-TREM-1 антителами в присутствии LPS усиливает продукцию цитокинов в 10–20 раз [26]. Следовательно, в случае микробного воздействия, совместная стимуляция TREM-1 и TLR может вызывать как компенсаторную, так и чрезмерную системную воспалительную реакцию, приводящую к повреждению.

Нет полной ясности в понимании механизмов амплификации воспалительного ответа при совместной стимуляции TREM-1 и TLRs. Известно, что сигнальные пути TREM-1 и TLRs пересекаются и взаимодействуют друг с другом.

С одной стороны, лигирование каждого рецептора в конечном итоге приводит к активации транскрипционного фактора NFκB с дальнейшей экспрессией провоспалительных генов, а совместная стимуляция — к суммированию активационных эффектов.

С другой стороны, колокализация в одном липидном рафте объясняет процесс взаимодействия этих рецепторов и их сигнальных путей. Липидный рафт (англ. *raft* — плот) — это участок мембраны, обогащенный холестерином, поэтому более плотный, чем остальные области. Он свободно дрейфует по поверхности «жидкого» мембранного фосфолипидов [34]. Встраивание специфических мембранных белков в рафт приводит к его стабилизации и даже связыванию с цитоскелетом. Липидный рафт служит для пространственного разделения сигнальных компонентов в цитоплазматической мембране. Связывание рецептора с лигандом приводит к слиянию рафтов с находящимися на них рецепторами. Объединенные в одном рафте рецепторы получают возможность встретиться и вступить во взаимодействие с последующим запуском внутриклеточных сигналов [34, 35]. Доказано, что при совместной стимуляции рецепторов TREM-1 может втягивать TLR4 в липидный рафт, где они кооперируются [36]. Фосфорилирование IRAK1, являющегося компонентом TLR сигнального

каскада, может индуцироваться через TREM-1 [36]. Такую возможность предоставляет их колокализация в одном липидном рафте при активации.

Особая роль в процессе амплификации воспалительного ответа принадлежит сигнальному адаптеру DAP12. При стимуляции анти-TREM-1 антителами, DAP12 индуцирует продукцию цитокинов [18]. Однако позже были получены неожиданные результаты, показывающие, что у DAP12-дефицитных мышей *in vivo* и *in vitro* в ответ на TLR-стимуляцию происходит усиление продукции провоспалительных и снижение выработки противовоспалительных цитокинов при участии обычного ITAM сигнального пути. Таким образом, адаптер DAP12 в различных ситуациях может давать как активирующий, так и ингибирующий сигнал на продукцию цитокинов [37].

Была предложена оригинальная модель DAP12-ассоциированного сигнального механизма, предполагающая, что в покоящихся клетках DAP12 оказывает ингибирующее действие на выработку провоспалительных цитокинов. При связывании TREM-1 происходит смена ингибирующего влияния на активирующее, что приводит к значительному повышению продукции цитокинов [37, 38].

Учитывая ключевую роль TREM-1 в ранней фазе воспаления и его амплификации, проведены исследования, доказывающие положительный эффект блокирования этого рецептора при патологических состояниях, связанных с избыточностью воспалительного ответа. В экспериментах на мышах при моделировании септического шока внеклеточная блокада TREM-1 оказывала защитное действие [20], а снижение экспрессии гена TREM-1 в модели бактериального перитонита способствовало выживанию [39]. Это связывают со снижением избыточной цитокиновой продукции в моноцитах и предотвращением неадекватного воспалительного ответа, приводящего к летальности от сепсиса и септического шока. Однако полное выключение гена («нокаут») TREM-1 приводило к сглаживанию воспалительного ответа и повышению смертности мышей от фекального перитонита. Это ассоциировано со снижением бактериального клиренса, связанного с ингибированием фагоцитарной активности, нейтрофильной дегрануляции и кислородного взрыва [40]. Эти данные подтверждают большое значение TREM-1 в адекватном воспалительном и цитотоксическом ответе на сепсис и септиче-

ский шок, а также терапевтические возможности и потенциальный риск такой регуляции.

Значение TREM-1 в воспалительной реакции, не связанной с инфекцией.

До недавнего времени sTREM-1 считался маркером дифференциации сепсиса от воспалительных состояний неинфекционной природы. Последние исследования показали, что повышение растворимой формы TREM-1 в плазме пациентов происходит при системной воспалительной реакции, не связанной с инфекционным процессом, например, после хирургического стресса [41], операций на сердце с применением кардиоплегии [42, 43], а также у пациентов с ХОБЛ [44], острым панкреатитом [45]. При этом степень повышения коррелировала с тяжестью состояния и исходом.

Появились исследования, подтверждающие общие пути и механизмы TREM-1-активирующей регуляции инфекционного и неинфекционного воспалительного ответа. В экспериментах *in vitro* установлено, что простагландин-E2 (PGE2) и кристаллы мочевой кислоты увеличивают экспрессию TREM-1. При активации клеток анти-TREM-1 антителами многократно усиливается продукция TNF α и IL-1 β [22], подобно амплификации воспалительного ответа при активации TREM-1 в присутствии LPS. Показано, что индуцированная кристаллами мочевой кислоты экспрессия TREM-1, также как LPS-индуцированная, частично регулируется эндогенным простагландином E2 [46].

Экспериментально доказано снижение выраженности воспалительного процесса и улучшение течения коллаген-индуцированного артрита у мышей при блокировании TREM-1 [47].

Применение LP17 (синтетического ингибитора TREM-1) у крыс после часовой окклюзии мезентериальной артерии и последующей реперфузии уменьшало кардиоваскулярный коллапс, лактат-ацидоз, выраженность системной воспалительной реакции и, как следствие, снижало смертность [39].

Таким образом, TREM-1 участвует в патогенезе системной воспалительной реакции, амплифицируя воспалительную реакцию при совместной стимуляции с Toll-like рецепторами. Блокирование TREM-1 уменьшает выраженность системной воспалительной реакции и оказывает защитный эффект при моделировании у животных сепсиса, септического шока и повреждений, вызванных ишемией и реперфузией.

Литература

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление 2007; 6 (4): 9–21.
2. Козлов В. К., Виницкий Л. И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. Общая реаниматология 2005; 1 (4): 65–76.
3. Устьянцева И. М., Хохлова О. И., Петухова О. В. и соавт. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. Общая реаниматология 2010; VI (1): 56–59.
4. Cinel I., Opal S. M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit. Care Med. 2009; 37 (1): 291–304.
5. Chen G. Y., Nuñez G. Review. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat. Rev. Immunol. 2010; 10 (12): 826–837.
6. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature 2010; 464 (7285): 104–107.
7. Liu-Bryan R., Pritzker K., Firestein G. S., Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dehydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. J. Immunol. 2005; 174 (8): 5016–5023.
8. Park J. S., Gamboni-Robertson F., He Q. et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006; 290 (3): C917–C924.
9. van Beijnum J. R., Buurman W. A., Griffioen A. W. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1). Angiogenesis 2008; 11 (1): 91–99.
10. Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S. et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat. Med. 2007; 13 (9): 1042–1049.
11. He R. L., Zhou J., Hanson C. Z. et al. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via Toll-like receptor 2. Blood 2009; 113 (2): 429–437.
12. Sandri S., Rodriguez D., Gomes E. et al. Is serum amyloid A an endogenous TLR4 agonist? J. Leukoc. Biol. 2008; 83 (5): 1174–1180.
13. Arumugam T. V., Okun E., Tang S. et al. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. Shock 2009; 32 (1): 4–16.
14. Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинежин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Иммунология 2009; 1: 66–76.
15. Busbridge N. J., Grossman A. B. Stress and the single cytokine: interleukin modulation of the pituitary-adrenal axis. Mol. Cell Endocrinol. 1991; 82 (2–3): C209–C214.
16. Molloy E. J. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) family and the application of its antagonists. Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2009; 4 (1): 51–56.
17. Klesney-Tait J., Colonna M. Uncovering the TREM-1-TLR connection. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2007; 293 (6): L1374–L1376.
18. Bouchon A., Dietrich J., Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. J. Immunol. 2000; 164 (10): 4991–4995.
19. Wong-Baeza I., González-Roldán N., Ferat-Osorio E. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients. Clin. Exp. Immunol. 2006; 145 (3): 448–455.
20. Bouchon A., Facchetti F., Weigand M. A., Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. Nature 2001; 410 (6832): 1103–1107.
21. Colonna M., Facchetti F. TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells): A new player in acute inflammatory responses. J. Infect. Dis. 2003; 187 (Suppl 2): S397–S401.
22. Knapp S., Gibot S., de Vos A. et al. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. J. Immunol. 2004; 173 (12): 7131–7134.
23. Gómez-Piña V., Soares-Schanoski A., Rodríguez-Rojas A. et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. J. Immunol. 2007; 179 (6): 4065–4073.

24. Gibot S., Kolopp-Sarda M. N., Bene M. C. et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J. Exp. Med.* 2004; 200 (11): 1419–1426.
25. Radsak M. P., Salih H. R., Rammensee H., Schild H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J. Immunol.* 2004; 172 (8): 4956–4963.
26. Bleharski J. R., Kiessler V., Buonsanti C. et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J. Immunol.* 2003; 170 (7): 3812–3818.
27. Zheng H., Heiderscheidt C. A., Joo M. et al. MYD88-dependent and -independent activation of TREM-1 via specific TLR ligands. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (1): 162–171.
28. Murakami Y., Kohsaka H., Kitasato H., Akahoshi T. Lipopolysaccharide-induced up-regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on macrophages is regulated by endogenous prostaglandin E2. *J. Immunol.* 2007; 178 (2): 1144–1150.
29. Marnett L. J., Rowlinson S. W., Goodwin D. C. et al. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2: mechanisms of catalysis and inhibition. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (33): 22903–22906.
30. Lopez-Urrutia L., Alonso A., Bayon Y. et al. Brucella lipopolysaccharides induce cyclooxygenase-2 expression in monocytic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 289 (2): 372–375.
31. Anderson F. L., Jubiz W., Tsagaris T. J., Kuida H. Endotoxin-induced prostaglandin E and F release in dogs. *Am. J. Physiol.* 1975; 228 (2): 410–414.
32. Henderson R. M., Edwardson J. M., Geisse N. A., Saslowsky D. E. Lipid rafts: feeling is believing. *News Physiol. Sci.* 2004; 19: 39.
33. Dykstra M., Chenkuri A., Sohn H. W. et al. Location is everything: lipid rafts and immune cell signaling. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 457–481.
34. Fortin C. F., Lesur O., Fulop T. Jr. Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int. Immunol.* 2006; 19 (1): 41–50.
35. Hamerman J. A., Tchao N. K., Lowell C. A., Lanier L. L. Enhanced Toll-like receptor responses in the absence of signaling adaptor DAP12. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (6): 579–586.
36. Tessarz A. S., Weiler S., Zanzinger K. et al. Non-T cell activation linker (NTAL) negatively regulates TREM-1/DAP12-induced inflammatory cytokine production in myeloid cells. *J. Immunol.* 2007; 178 (4): 1991–1999.
37. Gibot S., Massin F., Alauzet C. et al. Effects of the TREM-1 pathway modulation during mesenteric ischemia-reperfusion in rats. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (2): 504–510.
38. Gibot S., Massin F., Marcou M. et al. TREM-1 promotes survival during septic shock in mice. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37 (2): 456–466.
39. González-Roldán N., Ferat-Osorio E., Aduna-Vicente R. et al. Expression of triggering receptor on myeloid cell 1 and histocompatibility complex molecules in sepsis and major abdominal surgery. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (47): 7473–7479.
40. Adib-Conquy M., Monchi M., Goulenok C. et al. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock* 2007; 28 (4): 406–410.
41. Grigoryev E., Golovkin A., Matveeva V. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) as a marker of noninfectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *ISICEM 2011; Category 1: Cardiovascular — other, Category 2: Sepsis — biomarkers, A21.*
42. Radsak M. P., Taube C., Haselmayer P. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 is released in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2007; 2007: 52040.
43. Ferat-Osorio E., Wong-Baeza I., Esquivel-Callejas N. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit. Care* 2009; 13 (3): R69.
44. Murakami Y., Kohsaka H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an inflammation amplifier. 2009; 32 (4): 242–248.

Поступила 20.12.10

Информационное письмо

Главное военно-медицинское управление МО РФ,
 Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга,
 Научно-практическое общество баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
 15–16 марта 2012 года проводят
 VIII Всеармейскую научно-практическую конференцию
 «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных»

На конференции предполагается рассмотреть: теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и пораженных; проблему реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

1. Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенобаротерапия, нормоксическая гипербаротерапия. Гипербарическая оксигенация как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями;

2. Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигеногелиотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов для реабилитации специалистов;

3. Гипобаротерапия: общая - непрерывная, периодическая; локальная - периодическая вакуумдекомпрессия, импульсная;

4. Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости к факторам гипербарии (декомпрессионное газообразование, токсическое действие высоких парциальных давлений азота, кислорода);

5. Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.

Конференция состоится в Военно-медицинской академии по адресу: 194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия, ул. Академика Лебедева, д. 6. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

Контактный телефон: (812) 495-72-43; (812) 495-72-87

Шитов Арсений Юрьевич, Зверев Дмитрий Павлович, Юрьев Андрей Юрьевич

E-mail: arseniyshitov@mail.ru; z.d.p@mail.ru; urievandrey@yandex.ru